



Ewa Pikulska-Chrobak¹, Jakub Wójcik², Magdalena Kozubska³, Roman Kuźniewicz²,
Władysław Grzeszczak², Grzegorz Wystrychowski²

¹Oddział Chorób Wewnętrznych z Pododdziałami Diagnostyki Kardiologicznej oraz Diabetologii, Szpital Zakonu Bonifratrów pw. Aniołów Stróżów w Katowicach

²Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych, Diabetologii i Nefrologii, Wydział Lekarski z Oddziałem Lekarsko-Dentystycznym w Zabrze, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

³Niepubliczny Zakład Opieki Zdrowotnej „Dębowiec”

Znaczenie insulinooporności w rozwoju uszkodzenia nerek

The role of insuline resistance in kidney injury

ABSTRACT

Diabetes is complicated by diabetic nephropathy in ~50% of cases. Its occurrence is attributed to long-term influence of hyperglycemia on the kidneys. Nevertheless, studies of the recent 10 years have shown that pathogenesis of diabetic nephropathy also involves other disorders accompanying insulin resistance of peripheral tissues, as well as insulin resistance of kidney cells themselves. Insulin at physiological blood concentrations is vital for the intact structure of cytoskeleton, and thus conformation and function of the podocyte. Among the elements of the insulin resistance syndrome, hyperleptinemia augments glomerular fibrosis,

whereas hypertriglyceridemia, plausibly along with hyperglycemia and hyperinsulinemia, deteriorates sensitivity of podocytes to insulin. The latter evokes functional and histological abnormalities typical for diabetic nephropathy. Another potential contributor to kidney damage in the course of diabetes is inadequate action of insulin on proximal tubule cells, which results in disturbed albumin endocytosis in experimental settings. The research performed so far, as well as that awaited, shall augment chances for kidney protection in diabetic patients.

Forum Nefrol 2017, vol 10, no 2, 144–148

Key words: diabetes, diabetic nephropathy, diabetic kidney disease, insulin, insulin resistance, podocyte, albuminuria

Nefropatia cukrzycowa jest następstwem licznych, wzajemnie powiązanych i nasilających się zaburzeń na poziomie zarówno molekularnym (m.in. wzmożona generacja wolnych rodników tlenowych i glikacja białek), jak i tkankowym (nadciśnienie i hiperfiltracja kłębuszkowa). Zaburzenia te wiąże się z długotrwałym oddziaływaniem na komórki nerek hiperglikemii, przy niesprzyjającej wielogenowej predyspozycji genetycznej. Jednak już kilka doniesień z lat 90. XX wieku wskazywało, że w patogenezie nefropatii cukrzycowej może również odgrywać rolę — niezależnie od wielkości generowanej hiperglikemii — stopień insulinooporności.

W badaniach tych porównano niewielkie grupy podobnych pod względem profilu klinicznego chorych z normo- i mikroalbuminurią w przebiegu obu głównych typów cukrzycy. Wykazano, że przy zbliżonym wyrównaniu metabolicznym cukrzycy chorzy z wczesną nefropatią cechują się o 15–43% większą insulinoopornością w teście klamry euglikemicznej, a chorzy na cukrzycę typu 1 — dodatkowo — większym dobowym zapotrzebowaniem na insulinę [1–3]. Warto przy tym zauważyć, że w jednym z tych badań u chorych z mikroalbuminurią występowała bardziej nasilona dyslipidemia [2].

Rozważając możliwość niezależnego od hiperglikemii wpływu insulinooporności na

Adres do korespondencji:

dr hab. n. med. Grzegorz Wystrychowski
Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych,
Diabetologii i Nefrologii
Szpital Kliniczny nr 1
Śląskiego Uniwersytetu Medycznego
ul. 3 Maja 13–15, 41–800 Zabrze
tel.: 32 370 44 41, faks: 32 370 44 89
e-mail: gwystrychowski@sum.edu.pl

stan nerek, należy wyróżnić z jednej strony oddziaływanie na nerki następstw insulinooporności obwodowej, takich jak hiperinsulinemia, towarzyszące otyłości hipoadiponektynemia i hiperleptynemia, czy też dyslipidemia. Z drugiej strony, badania ostatnich 10 lat wskazują, że komórki kłębuszków i kanalików nerkowych posiadają receptory insulinowe, a obniżona wrażliwość tych receptorów także może odgrywać rolę w rozwoju nefropatii.

Insulinooporność tkanki tłuszczowej, mięśniowej i wątroby, przekładając się na podwyższone wartości glikemii, indukuje kompensacyjny wzrost sekrecji i stężenia we krwi insuliny, który wydaje się nie być obojętny dla komórek nerek. Badania przeprowadzone przez ośrodek w Kurume w Japonii dowodzą, że 24-godzinna inkubacja ludzkich komórek kanalików proksymalnych w roztworze insuliny około 8 nM powoduje wzrost ekspresji kotransportera SGLT2, czemu zapobiega obecność w otoczeniu komórek acetylocysteiny [4]. Wskazuje to, zdaniem autorów, że mediatorem tego efektu kanalikowego hiperinsulinemii jest wzmożona generacja wolnych rodników tlenowych. Indukowany w ten sposób wzrost absorpcji sodu w kanaliku proksymalnym może wywołać rozkurcz tętniczki doprowadzającej kłębuszka nerkowego w mechanizmie sprzężenia kanalikowo (plamka gęsta)-kłębuszkowego, przyczyniając się do nadciśnienia kłębuszkowego. Z kolei równocześnie nasiloną reabsorpcję glukozy (w przypadkach niewyrównanej metabolicznie cukrzycy) może skutkować aktywacją receptorów typu RAGE i nasiloną apoptozą komórek kanalików proksymalnych [5].

Wpływ hiperinsulinemii na kłębuszek nerkowy był przedmiotem badań naukowców z Gdańska, którzy poddawali szczurze podocyty linii hodowlanej krótkotrwałemu oddziaływaniu (5 min) insuliny w wysokim stężeniu (300 nM) [6, 7]. Efektem takiej inkubacji była około 5-krotnie zwiększona przepuszczalność warstwy podocytów dla albuminy, czemu także w tym doświadczeniu zapobiegały antyutleniające, a co ponownie sugeruje udział wolnych rodników tlenowych w oddziaływaniu insuliny na komórki nerkowe. Należy jednak zauważyć, że stężenia insuliny stosowane w tych i podobnych badaniach są kilku–kilkudziesięciokrotnie wyższe niż występujące w zespole insulinooporności (około 4 nM). Otwarte pozostaje pytanie, na ile następstwa krótkotrwałego oddziaływania bardzo wysokiego stężenia *in vitro* odpowiadają długotrwałym efektom niskiego stężenia *in vivo*.

Z otyłością i insulinoopornością wiąże się spadek sekrecji adiponektyny przez adipocyty [8]. Hormon ten ogranicza stres oksydacyjny śródbłonna w warunkach hiperglikemii [9], a w komórkach kłębuszka nerkowego, oddziałując na swoisty receptor, pobudza aktywność kinazy białkowej aktywowanej przez AMP (AMPK, *AMP-activated protein kinase*), co według Cammisotto i wsp. ma miejsce w przypadku uszkodzenia nerek i ogranicza jego zasięg poprzez redukcję stresu oksydacyjnego, zapalenia i włóknienia [10]. Uszkodzenie nerek w przebiegu hipoadiponektynemii potwierdza badanie z ośrodka w San Diego z 2008 roku, w którym u myszy z wyłączonym genem adiponektyny w 3.–4. mż. rozwijała się nefropatia, natomiast były one przed nią chronione, gdy suplementowano im adiponektynę lub aktywator AMPK [11]. Niedawne badanie kliniczne przeczy jednak, by wzrost adiponektynemii przekładał się na spadek albuminurii [12]. Badaniem tym objęto ponad 2,5 tys. chorych w stanie przedcukrzycowym, randomizowanych do interwencji behawioralnej (docelowo spadek masy ciała o 7%, 150 min wysiłku tygodniowo), leczenia metforminą (2 × 850 mg) lub podawania placebo. W pierwszej z tych grup po około 3 latach interwencji odnotowano największy spadek masy ciała (5,6 kg względem 2,1 kg u chorych leczonych metforminą i 0,1 kg u otrzymujących placebo), czemu towarzyszył największy przyrost stężenia adiponektyny we krwi (odpowiednio o 10,7% względem 2,7% i 1,4%). Mimo to albuminuria nie różniła się między grupami chorych ani przed badaniem, ani po jego zakończeniu (około 5,4–5,8 mg/g kreatyniny).

Kolejną adipokinę, której fizjologia ulega zaburzeniu w otyłości i insulinooporności, jest leptyna. W tych stanach tkanka tłuszczowa staje się nie tylko insulinooporna, ale i niewrażliwa na efekt lipokataboliczny leptyny, której stężenie we krwi wzrasta jako próba kompensacji oporności receptorów. Warto nadmienić, że najczęstszym modelem doświadczalnym otyłości i cukrzycy typu 2 powikłanej nefropatią jest wyłączenie genu receptora leptyny (myszy db/db).

Jak dowodzą badania doświadczalne, leptyna oddziałuje również bezpośrednio na nerki. *In vitro* w komórkach śródbłonna kłębuszka nasila ekspresję transformującego czynnika wzrostu beta (TGF- β , *transforming growth factor β*), natomiast 3-tygodniowy wlew podskórny leptyny u zdrowych szczurów wywołuje — obok nasilonej ekspresji genów TGF- β i kolagenu typu IV

►► Hiperinsulinemia i hiperleptynemia indukują zaburzenia czynnościowe i strukturalne kłębuszka nerkowego ◀◀

▶▶ Hipertriglicerydemia wywołuje insulinooporność podocytów, której następstwem są deformacje ich cytoszkieletu ◀◀

— wzrost białkomoczu o 66% [13]. Kolejne publikacje sugerują, że te niekorzystne efekty nerkowe hiperleptynemii zachodzą także w przypadku oporności zasadniczego receptora leptyny, jak to ma miejsce w zespole insulinooporności. W komórkach mezangium izolowanych od myszy db/db leptyna (inkubacja 24–48 h) stymuluje absorpcję glukozy, ekspresję receptora typu II dla TGF- β i syntezę kolagenu typu I, co wskazuje na oddziaływanie na nerki poprzez receptor odmienny niż w tkance tłuszczowej [14].

Składową zespołu insulinooporności jest dyslipidemia. Jej rolę w rozwoju nefropatii wykazali w niedawnym badaniu autorzy z Korei Południowej, którzy w 2-letniej obserwacji retrospektywnej 317 chorych na retinopatię cukrzycową stwierdzili, że stosunek stężenia triglicerydów do stężenia cholesterolu frakcji HDL (*high-density lipoprotein*) jest niezależnym predyktorem rozwoju zaawansowanej nefropatii [estymowany wskaźnik przesączania kłębuszkowego (eGFR, *estimated glomerular filtration rate*) < 60 ml/min] [15]. Z kolei autorzy hiszpańscy wykazali *in vitro* wielorakie niekorzystne działanie wysokiego stężenia kwasu palmitynowego — głównego składnika frakcji wolnych kwasów tłuszczowych — na podocyty mysie (inkubacja 24 h) [16]. Komórki te absorbowwały palmitynian proporcjonalnie do jego stężenia, czemu towarzyszyły nasilenie syntezy cytokin prozapalnych, zaburzenie aktywacji przez insulinę szlaku sygnałowego Akt, nasilenie stresu oksydacyjnego, stresu retikulum endoplazmatycznego i apoptozy, a także powstanie zaburzeń strukturalnych filamentów aktyny, zmniejszenie ekspresji nefryny oraz spadek liczby błonowych kanałów GLUT4.

Badanie to potwierdza wcześniejsze obserwacje dowodzące wpływu insuliny na cytoszkielet podocytu. Jako jedni z pierwszych dowiedli tego Coward i wsp. z Bristolu [17]. Wykazali oni, że podocyty z mutacją genu nefryny nie zmieniają absorpcji glukozy pod wpływem insuliny (100 nM przez 15 min), natomiast te same podocyty transfekowane genem nefryny przy użyciu wektora plazmidowego zwiększały tę absorpcję o 50%. Badania z użyciem mikroskopu elektronowego ujawniły, że po przywróceniu podocytom nefryny dochodziło pod wpływem insuliny do fuzji z błoną komórkową pęcherzyków zawierających kanały GLUT1 i GLUT4.

Wykazanie insulinooporności podocytów zrodziło pytania o jej charakterystykę w zespole metabolicznym i cukrzycy oraz znaczenie w rozwoju nefropatii cukrzycowej. Już w 2008 roku zespół badaczy z Florydy zaobser-

wował, że w podocytach izolowanych od myszy db/db fosforylacja receptora insuliny i kinazy Akt pod wpływem insuliny (0,3–30 nM, 24 h) jest kilkukrotnie niższa niż w przypadku podocytów myszy heterozygotycznych db/+, u których nie rozwijała się cukrzyca [18]. Obserwacje te potwierdza zeszłoroczne badanie przeprowadzone przez autorów z Aten na ludzkich podocytach, dowodzące szkodliwego wpływu na insulinooporność tych komórek zarówno długotrwałej hiperglikemii, jak i krótkotrwałej wysokiej hiperinsulinemii [19]. Podocyty poddane 6-miesięcznej inkubacji w roztworze glukozy 450 mg/dl cechowały się mniejszym stężeniem receptora insulinowego, mniejszą fosforylacją receptora insuliny, substratu receptora insuliny typu 1 i kinazy Akt pod wpływem pulsu insuliny (100 nM, 15 min) oraz bardziej nasiloną apoptozą pod wpływem czynnika toksycznego. Nieco mniej nasilone zaburzenia szlaku sygnałowego insuliny obserwowano w tych komórkach pod wpływem 24-godzinnej inkubacji w roztworze 300 nM insuliny (redukcja stężenia receptora insulinowego).

Więcej danych o patomechanizmach insulinooporności podocytów dostarczyły kolejne badania wspomnianej grupy naukowców z Bristolu, którzy indukowali insulinooporność tych komórek u myszy poprzez wyłączenie w nich genu receptora insulinowego [20]. W 8. tygodniu życia u zwierząt tych rozwijał się białkomocz, a w badaniu histologicznym stwierdzano zmiany typowe dla nefropatii cukrzycowej — pogrubienie błony podstawnej, zanik wyrostków stopowatych podocytów, rozrost macierzy mezangium i atrofię nerek w ocenie makroskopowej. Ponadto *in vitro* 15-minutowa inkubacja niemodyfikowanych podocytów w roztworach insuliny ≥ 8 nM powodowała przemieszczenie włókien F-aktyny na obwód komórki i w rezultacie reorganizację przestrzenną wyrostków stopowatych. Zmiany te nie zachodziły w przypadku komórek pozbawionych czynnego receptora insulinowego. W niedawnym badaniu hiszpańsko-brytyjskim wykazano, że podobne zaburzenia czynnościowe i strukturalne rozwijają się w podocytach mysich w przypadku pozbawienia ich substratu receptora insulinowego typu 2 (IRS2, *insulin receptor substrate 2*), czemu towarzyszy nadekspresja fosfatazy PTEN hamującej szlak sygnałowy insuliny. Co ciekawe, eliminacja genu PTEN przywracała insulinooporność podocytów i zapobiegała ww. zmianom indukowanym brakiem IRS2 [21]. Na tej podstawie można wysunąć przypuszczenie o możliwym

efekcie nefroprotektynym wybiórczego hamowania fosfatazy PTEN w podocytach chorych na cukrzycę, o ile kiedykolwiek będziemy dysponowali taką możliwością terapeutyczną.

Badania ostatnich lat sugerują również inne następstwa oddziaływania insuliny na podocyt. Badacze niemieccy w publikacji z 2015 roku przedstawili dowody na wpływ insuliny na zjawisko stresu retikulum endoplazmatycznego. W przebiegu doświadczalnej nefropatii cukrzycowej obserwowano nasilenie stresu retikulum endoplazmatycznego, czyli zaburzoną odpowiedź transkrypcyjną jądra komórkowego na nieprawidłowe zwijanie białek w retikulum ze zmniejszoną translokacją czynnika transkrypcyjnego XBP1 do jądra komórkowego. Podobne zmiany wywołano poprzez *knockout* receptora insulinowego, natomiast ich przeciwieństwo, z nasiloną obecnością XBP1 w jądrze komórkowym — poprzez działanie na naturalne podocyty mysie wysokiego stężenia insuliny (100 nM) [22]. Z kolei w zeszłorocznym badaniu chińskim indukowana *in vitro* redukcja aktywności receptora insulinowego podocytów o 80% zmniejszała zdolności autofagiczne tych komórek, a więc zdolność eliminacji uszkodzonych białek i organeli w autofagosomach (wyrażoną obserwowanymi zmianami w ekspresji białek zaangażowanych w ten proces) [23].

Wreszcie, jak wskazują nieco mniej liczne, ale nie mniej ważne doniesienia z ostatnich lat, insulinowrażliwe są nie tylko komórki kłębuszka, ale również kanalików nerkowych. Nerki są oprócz wątroby jedynym narządem zdolnym do sekrecji glukozy — dzięki ekspresji glukoz-6-fosfatazy. Wyłączenie receptora insulinowego w komórkach kanalików proksymalnych myszy powoduje wzrost aktywności tego enzymu i nasilenie glukoneogenezy nerkowej o 30% ze wzrostem glikemii na czczo u tych zwierząt [24]. Jak dotąd nie poznano roli tego zjawiska w przebiegu zespołu insulinoooporności i wkładu lokalnie wysokich glikemii w uszkodzenie nerek w przebiegu cukrzycy. Kolejnym procesem, na jaki prawdopodobnie wpływa insulina w kanalikach proksymalnych, jest endocytoza albuminy. U chorych

na cukrzycę typu 1 powikłaną mikroalbuminurią zaobserwowano zwiększone stężenia w moczu kubiliny i megaliny, które są białkami błonowymi komórek kanalików proksymalnych odpowiedzialnymi za endocytozę albuminy [25]. W innym badaniu u chorych na cukrzycę typu 1, u których później rozwinęła się nefropatia, zwiększone stężenie kubiliny w moczu stwierdzano już około 5 lat przed wystąpieniem mikroalbuminurii [26]. W tej samej pracy autorzy wykazali, że za to zjawisko, połączone z upośledzoną endocytozą albuminy, odpowiada niedobór lub niedostateczne oddziaływanie insuliny na komórki kanalików proksymalnych. W komórkach tych obserwowali oni *in vitro* wzrost endocytozy albuminy pod wpływem insuliny (100 nM, 30 min), któremu zapobiegało wyłączenie aktywności kinazy Akt. W modelu zwierzęcym cukrzycy typu 1 potwierdzili oni, że mikroalbuminurię poprzedza nasilone wydalanie kubiliny (ale zmniejszone megaliny) z moczem.

Podsumowując badania związków między insulinooopornością a nefropatią, można wnioskować, że nerki są uszkodzane zarówno w konsekwencji insulinoooporności tkanek obwodowych i towarzyszących jej powikłań, jak też wskutek insulinoooporności samych nerek. Insulina w stężeniach fizjologicznych jest niezbędna dla prawidłowej struktury cytoszkieletu, a tym samym budowy i funkcji podocytu. Spośród składowych zespołu insulinoooporności hiperleptynemia nasila włóknienie kłębuszka nerkowego, hipertriglicerydemia zaś — najpewniej wspólnie z hiperglikemią i hiperinsulinemią — upośledza wrażliwość podocytów na insulinę, nasilając albuminurię i zmiany histologiczne typowe dla nefropatii cukrzycowej. Pogłębionych badań wymaga udział w patogenezie nefropatii cukrzycowej braku adekwatnego oddziaływania insuliny na komórki kanalików proksymalnych i będące jego konsekwencją zaburzenie endocytozy albuminy oraz nasilenie glukoneogenezy nerkowej. Zarówno badania już przeprowadzone, jak i te spodziewane niosą potencjał szans na znalezienie nowych sposobów ochrony nerek u chorych na cukrzycę.

▶▶Następstwem insulinoooporności komórek kanalików proksymalnych jest zaburzona endocytoza albuminy◀◀

STRESZCZENIE

Nefropatia cukrzycowa stanowi powikłanie w około 50% przypadków cukrzycy. Jej wystąpienie jest związane z długotrwałym oddziaływaniem hiperglikemii na nerki. Badania z ostatnich 10 lat dowodzą, że w pato-

genezie nefropatii cukrzycowej istotną rolę odgrywają również powikłania towarzyszące insulinoooporności tkanek obwodowych, a także insulinoooporność samych nerek. Insulina w stężeniach fizjologicznych jest niezbędna dla prawidłowej struktury cytoszkieletu, a tym samym budowy i funkcji podocytu. Spośród składowych zespołu insulinoooporności hiperleptynemia

nasila włóknienie kłębuszka nerkowego, hipertriglicerydemia zaś — najpewniej wspólnie z hiperglikemią i hiperinsulinemią — upośledza wrażliwość podocytów na insulinę. Wywołuje to zaburzenia czynnościowe i zmiany histologiczne typowe dla nefropatii cukrzycowej. Przedmiotem badań jest również rola w patogenezie nefropatii cukrzycowej nieadekwatnego oddziaływania insuliny na komórki kanalika proksymalnego, co w warunkach doświadczalnych

skutkuje zaburzeniem endocytozy albuminy. Zarówno badania już przeprowadzone, jak i te spodziewane niosą potencjał szans na znalezienie nowych sposobów ochrony nerek u chorych na cukrzycę.

Forum Nefrol 2017, tom 10, nr 2, 144–148

Słowa kluczowe: cukrzyca, nefropatia cukrzycowa, cukrzycowa choroba nerek, insulina, insulinooporność, podocyt, albuminuria

Piśmiennictwo

1. Vedovato M., Lepore G., Coracina A. i wsp. Effect of sodium intake on blood pressure and albuminuria in type 2 diabetic patients: the role of insulin resistance. *Diabetologia* 2004; 47: 300–303.
2. Yip J., Mattock M.B., Morocutti A. i wsp. Insulin resistance in insulin-dependent diabetic patients with microalbuminuria. *Lancet Lond. Engl.* 1993; 342: 883–887.
3. Niskanen L., Laakso M. Insulin resistance is related to albuminuria in patients with type II (non-insulin-dependent) diabetes mellitus. *Metabolism* 1993; 42: 1541–1545.
4. Nakamura N., Matsui T., Ishibashi Y., Yamagishi S.I. Insulin stimulates SGLT2-mediated tubular glucose absorption via oxidative stress generation. *Diabetol. Metab. Syndr.* 2015; 7: 48.
5. Maeda S., Matsui T., Takeuchi M., Yamagishi S. Sodium-glucose cotransporter 2-mediated oxidative stress augments advanced glycation end products-induced tubular cell apoptosis. *Diabetes Metab. Res. Rev.* 2013; 29: 406–412.
6. Piwkowska A., Rogacka D., Kasztan M., Angielski S., Jankowski M. Insulin increases glomerular filtration barrier permeability through dimerization of protein kinase G type I subunits. *Biochim. Biophys. Acta* 2013; 1832: 791–804.
7. Piwkowska A., Rogacka D., Audzeyenka I., Angielski S., Jankowski M. Combined effect of insulin and high glucose concentration on albumin permeability in cultured rat podocytes. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2015; 461: 383–389.
8. Matsuzawa Y. Therapy insight: adipocytokines in metabolic syndrome and related cardiovascular disease. *Nat. Clin. Pract. Cardiovasc. Med.* 2006; 3: 35–42.
9. Ouedraogo R., Wu X., Xu S.Q. i wsp. Adiponectin suppression of high-glucose-induced reactive oxygen species in vascular endothelial cells: evidence for involvement of a cAMP signaling pathway. *Diabetes* 2006; 55: 1840–1846.
10. Cammisotto P.G., Bendayan M. Adiponectin stimulates phosphorylation of AMP-activated protein kinase alpha in renal glomeruli. *J. Mol. Histol.* 2008; 39: 579–584.
11. Sharma K., Ramachandrarao S., Qiu G. i wsp. Adiponectin regulates albuminuria and podocyte function in mice. *J. Clin. Invest.* 2008; 118: 1645–1656.
12. Mather K.J., Pan Q., Knowler W.C. i wsp. Treatment-induced changes in plasma adiponectin do not reduce urinary albumin excretion in the diabetes prevention program cohort. *PLoS One* 2015; 10: e0136853.
13. Wolf G., Hamann A., Han D.C. i wsp. Leptin stimulates proliferation and TGF-beta expression in renal glomerular endothelial cells: potential role in glomerulosclerosis [see comments]. *Kidney Int.* 1999; 56: 860–872.
14. Han D.C., Isono M., Chen S. i wsp. Leptin stimulates type I collagen production in db/db mesangial cells: glucose uptake and TGF-beta type II receptor expression. *Kidney Int.* 2001; 59: 1315–1323.
15. Yun K.J., Kim H.J., Kim M.K. i wsp. Risk factors for the development and progression of diabetic kidney disease in patients with type 2 diabetes mellitus and advanced diabetic retinopathy. *Diabetes Metab. J.* 2016; 40: 473–481.
16. Martínez-García C., Izquierdo-Lahuerta A., Vivas Y. i wsp. Renal Lipotoxicity-Associated Inflammation and Insulin Resistance Affects Actin Cytoskeleton Organization in Podocytes. *PLoS One* 2015; 10: e0142291.
17. Coward R.J.M., Welsh G.I., Koziell A. i wsp. Nephrin is critical for the action of insulin on human glomerular podocytes. *Diabetes* 2007; 56: 1127–1135.
18. Tejada T., Catanuto P., Ijaz A. i wsp. Failure to phosphorylate AKT in podocytes from mice with early diabetic nephropathy promotes cell death. *Kidney Int.* 2008; 73: 1385–1393.
19. Katsoulis E.N., Drossopoulou G.I., Kotsopoulou E.S. i wsp. High glucose impairs insulin signaling in the glomerulus: an in vitro and ex vivo approach. *PLoS One* 2016; 11: e0158873.
20. Welsh G.I., Hale L.J., Eremina V. i wsp. Insulin signaling to the glomerular podocyte is critical for normal kidney function. *Cell Metab.* 2010; 12: 329–340.
21. Santamaria B., Marquez E., Lay A. i wsp. IRS2 and PTEN are key molecules in controlling insulin sensitivity in podocytes. *Biochim. Biophys. Acta* 2015; 1853: 3224–3234.
22. Madhusudhan T., Wang H., Dong W. i wsp. Defective podocyte insulin signalling through p85-XBP1 promotes ATF6-dependent maladaptive ER-stress response in diabetic nephropathy. *Nat. Commun.* 2015; 6: 6496.
23. Xu Y., Zhou Q., Xin W. i wsp. Autophagy downregulation contributes to insulin resistance mediated injury in insulin receptor knockout podocytes in vitro. *PeerJ* 2016; 4: e1888.
24. Tiwari S., Singh R.S., Li L. i wsp. Deletion of the insulin receptor in the proximal tubule promotes hyperglycemia. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2013; 24: 1209–1214.
25. Thrall K.M., Nimmo T., Bunn R.C. i wsp. Microalbuminuria in type 1 diabetes is associated with enhanced excretion of the endocytic multiligand receptors megalin and cubilin. *Diabetes Care* 2009; 32: 1266–1268.
26. Coffey S., Costacou T., Orchard T., Erkan E. Akt links insulin signaling to albumin endocytosis in proximal tubule epithelial cells. *PLoS One* 2015; 10: e0140417.